

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



51

Int. Cl. 2:

**C 07 D 487/04**  
A 61 K 31/55

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**DE 27 07 270 A 1**

**Behörden Eigentum**

# **Offenlegungsschrift**

**27 07 270**

11

21

22

43

Aktenzeichen:

P 27 07 270.4

Anmeldetag:

19. 2. 77

Offenlegungstag:

24. 8. 78

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

**Pyrazolo-Diazepine und Verfahren zu ihrer Herstellung**

71

Anmelder:

**Hoechst AG, 6000 Frankfurt**

72

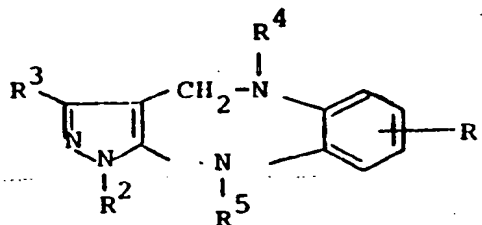
Erfinder:

**Lattrell, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 6240 Königstein;  
Bartmann, Wilhelm, Dipl.-Chem. Dr., 6232 Neuenhain;  
Jochum, Christian, Dipl.-Chem. Dr., 6072 Dreieichenhain;  
Musil, Josef, Dr., 6240 Königstein; Granzer, Ernold, Dipl.-Chem. Dr.Dr.,  
6233 Kelkheim**

**DE 27 07 270 A 1**

ANSPRÜCHE:

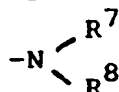
2707270



I.

worin bedeuten:

- $R^1$  Wasserstoff oder eine oder mehrere gleiche oder verschiedene  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylmercapto-, Halogen-, Trifluoromethyl-, Nitro-, Carboxy-,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl-, Di- $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino- oder Amidinogruppen, die an jede verfügbare Position des Phenylrestes gebunden sein können;
- $R^2$  einen  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenylrest, wobei der Phenylrest mit den Resten  $R^1$  substituiert sein kann;
- $R^3$  Wasserstoff, einen  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenylrest, der mit den Substituenten  $R^1$  substituiert sein kann;
- $R^4$  Wasserstoff oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, die substituiert sein kann mit einer  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylamino-, einer Carboxy-, einer  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonylgruppe oder einer Nitrilgruppe oder einen Acylrest der Formel  $-CO(CH_2)_n R^6$ , worin  $n = 0, 1, 2$  sind und worin  $R^6$  Chlor,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyloxy, wobei die Alkylgruppe substituiert sein kann mit einer  $C_1$ - $C_4$ -Dialkylaminogruppe, oder worin  $R^6$ , wenn  $n = 0$  ist, eine Amino-, Hydrazino- oder alkylierte bzw. acylierte Hydrazinogruppe sein kann, worin weiterhin  $R^6$  den Rest

bedeuten kann, worin  $R^7$  und  $R^8$ 

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, oder einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellen, der substituiert sein kann durch Hydroxy- und/oder Mono- oder Di-

...22

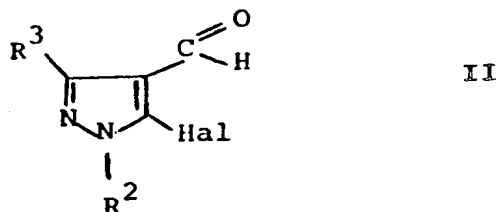
809836/0244

ORIGINAL INSPECTED

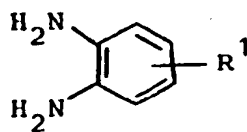
2

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminogruppen und wobei die Alkylreste auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 8-gliedrigen Ring bilden können, und worin eines der Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann und wobei das Wasserstoffatom am letzteren substituiert sein kann durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, die substituiert sein kann mit der Hydroxy, Äthylendioxy- oder Trimethyldioxygruppe oder der Phenylgruppe ;  
 R<sup>5</sup> die Bedeutung von R<sup>4</sup> hat  
 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

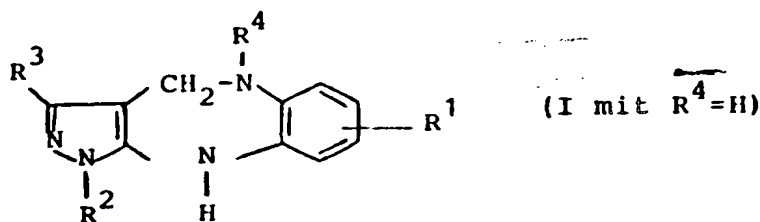
- 2) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man (a) einen 5-Halogen-pyrazol-4-carbaldehyd der Formel II



worin Hal Chlor oder Brom, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die zur Formel I genannten Bedeutungen haben, mit einem o-Phenylendiamin der Formel III



umsetzt, worin R<sup>1</sup> die zur Formel I genannte Bedeutung hat und (b) das Reaktionsprodukt zur Verbindung



...23

809834/0244

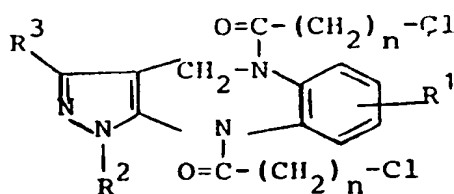
5

reduziert und

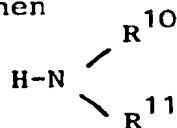
(c<sub>1</sub>) diese Verbindung gegebenenfalls mit einer Verbindung der Formel YR<sup>9</sup> umgesetzt, worin Y Chlor oder Brom und R<sup>9</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, die substituiert sein kann mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylaminogruppe, einer Carboxy-, einer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-, einer Cyano- oder Imidazolin-2-gruppe oder

(c<sub>2</sub>) mit Formaldehyd/Kaliumcyanid in eine Cyanomethylverbindung überführt oder

(c<sub>3</sub>) mit Säurechloriden, Säureanhydriden oder Phosgen umgesetzt, wobei mit bifunktionellen Säurederivaten Verbindungen der Struktur V



mit n = 0, 1 oder 2 erhalten werden, die mit Ammoniak, Hydrazin, Alkoholen oder Aminen



worin R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die Bedeutung von R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> haben, umgesetzt werden.

3) Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I, gegebenenfalls mit üblichen pharmazeutischen Trägern und/oder Stabilisatoren, in eine therapeutisch geeignete Anwendungsform bringt.

4) Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I oder bestehend

809834/0244

...24

2707270

- 24 -  
4

aus einer solchen Verbindung.

- 5) Verwendung einer Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I in Arzneimitteln oder als Arzneimittel.

809834/0244

Aktenzeichen:

HOE 77/F 028

Datum: 18. Februar 1977

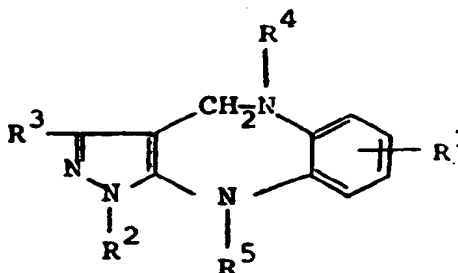
Dr. MD/Pt

PYRAZOLO-DIAZEPINE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

Die Erfindung betrifft neue Pyrazolo-diazepine, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie deren pharmazeutische Zubereitungen.

Es wurde nun gefunden, daß Pyrazolo-diazepine wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Sie wirken insbesondere harnsäuresenkend, aber auch analgetisch und antiphlogistisch, und sind weiter Herz-Kreislauf- sowie psychotrop wirksam.

Gegenstand der Erfindung sind daher Pyrazolo-diazepine der Formel I



worin bedeuten

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten, die an jede der verfügbaren Positionen des Phenylrests gebunden sein können; solche Substituenten sind z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylmercapto-, Halogen-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxycarbonyl-,

809834/0244

...2



Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-amino- oder Amidinogruppen.

R<sup>2</sup> einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenylrest, wobei der Phenylrest mit den Resten R<sup>1</sup> substituiert sein kann,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenylrest, der mit den Substituenten R<sup>1</sup> substituiert sein kann,

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, die ihrerseits substituiert sein kann mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino-, einer Carboxy-, einer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe oder einer Nitrilgruppe oder einen Acylrest der Formel  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$ , worin n = 0, 1, 2, sind und worin R<sup>6</sup> Chlor, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyloxy, wobei die Alkylgruppe substituiert sein kann mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylaminogruppe, worin R<sup>6</sup>, wenn n = 0 ist, eine Amino, Hydrazino- oder eine alkylierte bzw. acylierte Hydrazinogruppe sein kann, worin weiterhin R<sup>6</sup> den Rest  $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}^7 \\ \text{R}^8 \end{array}$  bedeutet, worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, oder einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellen, der substituiert sein kann durch Hydroxy und/oder Mono- oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylaminogruppen und wobei die Alkylreste auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 8-gliedrigen Ring bilden können, und worin eines der Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom ersetzt sein kann und wobei das Wasserstoffatom am letzteren substituiert sein kann durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, die substituiert sein kann mit der Hydroxy-, Äthylendioxy-, Trimethylen-dioxy- oder der Phenylgruppe.

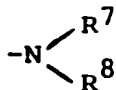
R<sup>5</sup> die Bedeutung von R<sup>4</sup> hat, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

...3

809834/0244

Als bevorzugte Substituenten kommen in Betracht:

- Für  $R^1$  Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Chlor, Methoxy, Methoxycarbonyl und Amidino;
- Für  $R^2$   $C_1-C_4$ -Alkyl, insbesondere die Methylgruppe, Phenyl und Benzyl;
- Für  $R^3$  Wasserstoff,  $C_1-C_4$ -Alkyl, insbesondere die Methylgruppe und Phenyl;
- Für  $R^4$  Wasserstoff, Cyanomethyl,  $C_1-C_4$ -Alkylgruppen, insbesondere  $C_2$  und  $C_3$ -Alkylgruppen, die durch Dialkylaminogruppen substituiert sein können, z.B. 2-Dimethylaminoäthyl, 2-Diäthylaminoäthyl, 3-Dimethylaminopropyl; Acylreste der Formel  $-CO(CH_2)_n R^6$ , worin  $n = 0, 1, 2$  und  $R^6$  Chlor, z.B. Chloroformyl, Chloroacetyl, 3-Chloropropionyl, bedeuten, oder falls  $n = 0$  ist,  $R^6$  Amino, z.B. Carbamoyl; Hydrazino, z.B. Hydrazinocarbonyl, Dimethylhydrazinocarbonyl, oder acylierte Hydrazinoreste, z.B. Acetylhydrazinocarbonyl bedeutet; worin weiterhin  $n = 0, 1, 2$ , und  $R^6$  den Rest

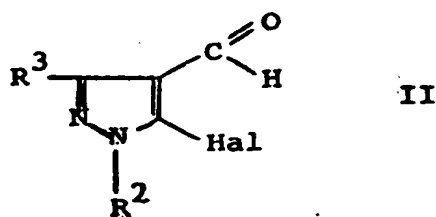


bedeutet, worin  $R^7$  und  $R^8$

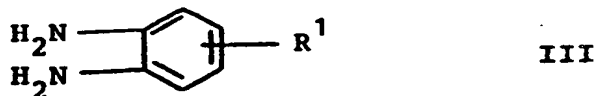
Wasserstoff oder einen  $C_1-C_4$ -Alkylrest, der durch Hydroxy- und/oder Stickstofffunktionen substituiert sein kann, bedeutet, z.B. 2-Diäthylaminoäthylaminocarbonyl, 2-Morpholinoäthylaminomethylcarbonyl, 3-Morpholinopropylaminomethylcarbonyl, 2-Diäthylaminoäthylaminomethylcarbonyl, Dimethylaminomethylcarbonyl, oder worin  $R^7$  und  $R^8$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 bis 8-gliedrigen Ring bilden können, worin einer der Kohlenstoffatome durch Sauerstoff oder Stickstoff ersetzt sein kann, wobei das Wasserstoff des letzteren substituiert sein kann durch Alkyl- oder substituierte Alkylgruppen, z.B. Pyrro-

lidino-, Piperidinomethyl-, Morpholinomethyl-, Morpholino-  
äthyl-, 4-Methylpiperazino-, 4-Methylpiperazinomethyl-,  
4-Methylpiperazinoäthyl-, 4-(2-Hydroxyäthyl)piperazino-  
oder 4-(2-Hydroxyäthyl)piperazinomethylcarbonyl.

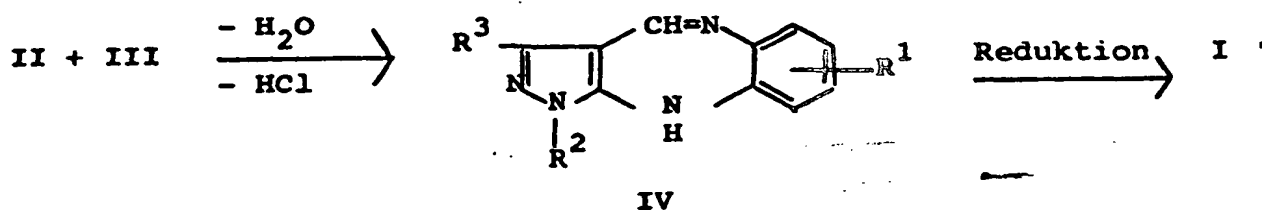
Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung  
von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist,  
daß man einen 5-Halogen-pyrazol-4-carbaldehyd der Formel II



worin Hal, Chlor oder Brom, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die zur Formel I genannte  
Bedeutung haben, mit einem O-Phenylendiamin der Formel III  
umsetzt, worin R<sup>1</sup> die zur Formel I genannte Bedeutung hat.



Als Reaktionsprodukt entsteht dabei zunächst die Dehydrover-  
bindung der Formel IV, die in einem zweiten Reaktionsschritt  
durch Reduktion in I übergeführt wird.



Bei der Verfahrensweise werden die Ausgangskomponenten II und III  
vorzugsweise in äquivalenter Menge angewendet. Als Lösungsmittel  
kommen, falls sie zur Umsetzung verwendet werden, organische

809834/0244

...5

Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Trichlorbenzol, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyäthan, Diäthylenglykoldimethyläther, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, 1-Methyl-2-pyrrolidon, Alkohole wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, Butanol, Glykole wie Äthylenglykol, Propylenglykol oder Eisessig in Frage. Die Reaktion kann mit oder ohne Zusatz von basischen-, z.B. Triäthylamin, Pyridin, oder sauren Katalysatoren z.B. Chlorwasserstoff, Fluorwasserstoff oder Schwefelsäure, ausgeführt werden.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 0 und 180°C, vorzugsweise zwischen 10 und 120°C ausgeführt. Eine bevorzugte Ausführungsform besteht in der Reaktion in niedrigen Alkoholen, z.B. Methanol oder Äthanol, als Lösungsmittel in Gegenwart von Chlorwasserstoff. Hierbei fallen die Kondensationsprodukte IV in Form ihrer Hydrochloride direkt aus dem Reaktionsmedium aus.

Die Reduktion der primären Kondensationsprodukte IV zu den Verbindungen I wird mit Reduktionsmitteln ausgeführt, wie sie in der Literatur (F. Möller und R. Schröter, Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl, Band XI/1, S. 602 ff, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1957) beschrieben wird, z.B. mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff oder Metallhydriden, wie  $\text{LiAlH}_4$  oder  $\text{NaBH}_4$ , wobei vorzugsweise Natriumborhydrid in Gegenwart von Methanol verwendet wird.

Die nach der Verfahrensweise erhaltenen Produkte I, worin  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  Wasserstoff bedeuten, werden sodann nach an sich bekannten Methoden in andere erfindungsgemäße Verbindungen übergeführt.

So lassen sich die sekundären Aminogruppen, wenn notwendig nach Überführung in ein Metallderivat, mit Alkylierungsmitteln

YR<sup>9</sup> alkylieren, worin Y Chlor oder Brom und R<sup>9</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, die ihrerseits substituiert sein kann mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylaminogruppe, einer Carboxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carboxyl- oder eine Cyanogruppe, bedeutet, oder die Aminogruppe wird mit Formaldehyd/Kaliumcyanid in eine Cyanomethylverbindung übergeführt, oder die Aminogruppe kann acyliert werden, z.B. mit Phosgen oder mit Säurechloriden bzw. Säureanhydriden. In den nach Reaktion mit bifunktionellen Säurederivaten, z.B. mit Phosgen, Chloracetylchlorid oder  $\beta$ -Chlorpropionsäurechlorid erhaltenen Verbindungen I, worin R<sup>4</sup> bzw. R<sup>5</sup> den Acylrest  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$  mit  $n = 0, 1, 2$  bedeutet, läßt sich das Chlor in an sich bekannter Weise mit Hydrazin, Ammoniak, Alkoholen oder Aminen  $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^{10} \\ \text{R}^{11} \end{matrix}$  worin R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> die Bedeutung von R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> haben, umsetzen.

Die genannten Reaktionen werden nach Standardmethoden ausgeführt, z.B. in Gegenwart oder Abwesenheit von Lösungsmitteln, Katalysatoren oder Kondensationsmitteln und/oder inerten Atmosphären sowie bei niedrigen, bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in freier Form oder als Salze isoliert, je nach den angewandten Reaktionsbedingungen. Salze können nach üblichen Methoden z.B. mit Alkalien oder Ionenaustauschern in die freien Basen übergeführt werden. Die freien Basen können nach Reaktion mit anorganischen oder organischen Säuren in physiologisch verträgliche Salze übergeführt werden. Solche Säuren sind z.B. Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Schleimsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Apfelsäure, Ascorbinsäure, Aminosalicylsäure, Nicotinsäure, Methansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder synthetische Harze, die saure Gruppen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind neue Verbindungen, die geeignet sind als chemische Zwischenprodukte und als pharmakologische Mittel. Die Anwendung bestimmter erfindungsgemäßer Verbindungen als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer erfindungsgemäßer Verbindungen wurde oben bereits beschrieben. Als pharmakologische Mittel zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen verschiedene Wirkungen, z.B. analgetische- und antiphlogistische, antidepressive und Herz-Kreislauf-Wirksamkeit, die sich insbesondere in einer antiarrhythmischen Aktivität äußert. Besonders wertvoll sind die harnsäuresenkenden Eigenschaften. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen sowohl urikosurische als auch urikostatische Wirksamkeit, die in Einzelfällen mit diuretischer Wirksamkeit gekoppelt ist, und eignen sich deshalb zur Therapie von Hyperurikämien verschiedener Genese.

Die neuen Verbindungen können entweder allein oder mit physiologisch verträglichen Hilfs- oder Trägerstoffen vermischt angewandt werden. Sie können oral, parenteral oder intravenös verabreicht werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Substanzen vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Magnesiumcarbonat, Milchzucker oder Maisstärke unter Zusatz anderer Stoffe wie z.B. Magnesiumstearat verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen besonders pflanzliche und tierische Öle in Betracht wie z.B. Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Als Lösungsmittel der entsprechenden physiologisch verträglichen Salze der aktiven Verbindungen für eine intravenöse Applikation kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole wie z.B. Äthanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie z.B. Glukose- oder Mannitlösungen, oder

- 8 -  
12

2707270

auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert,  
jedoch nicht beschränkt.

...9

809834/0244

- 5 -  
13

Beispiel 1:

2707270

3-Methyl-1-phenyl-1,10-dihydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f] [1,4]-  
diazepin

Ein Gemisch aus 220,7 g (1 Mol) 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-4-carbaldehyd, 108 g (1 Mol) O-Phenylen-diamin, 2,5 l Äthanol und 300 ml 5 n Chlorwasserstoff in Äthanol werden 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und sodann 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Man erhält das Hydrochlorid der Titelverbindung vom Schmp. 290 - 292° (Zers.).

Beispiel 2:

3-Methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f] [1,4]-diazepin

Unter Rühren und Kühlen wird zu einem Gemisch aus 311 g (1 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-1,10-dihydro-benzo[b]pyrazolo [4,3-f] [1,4] -diazepin und 2,5 l Methanol eine Lösung von 137 g (3,6 Mol) Natriumborhydrid in 500 ml Wasser zugetropft. Nach beendeter Gasentwicklung wird die gebildete Suspension noch 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, 1 l Wasser zugegeben, der Feststoff abgesaugt und mit Methanol/Wasser (1:1) gewaschen. Nach dem Trocknen schmilzt die gewünschte Verbindung bei 165° C.

...10

809834/0244



Eine Probe der Base wird in Aceton gelöst, mit einem geringen Überschuß einer 5 n Chlorwasserstoffsäure in Äthanol versetzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Nach kurzem Reiben fällt ein kristalliner Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Aceton gewaschen wird. Nach dem Trocknen schmilzt das erhaltene Dihydrochlorid bei 222 - 224° C.

Beispiel 3:

7- und 8-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1,10-dihydro-benzo[b]  
pyrazolo [4,3-f] [1,4]-diazepin

Aus 33,1 g (0,15 Mol) 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-4-carbaldehyd und 21,4 g (0,15 Mol) 4-Chlor-1,2-diaminobenzol in 400 ml Alkohol und 100 ml 5 n Chlorwasserstoff in Äthanol in Analogie zu Beispiel 1. Das erhaltene Hydrochlorid schmilzt bei 282 - 284° und besteht nach dem Dünnschichtchromatogramm aus einem Isomerengemisch der 7- und 8-Chlorverbindungen im Verhältnis von 1:1.

Beispiel 4:

7- und 8-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo  
[b]pyrazolo[4,3-f] [1,4]diazepin

Aus 34,5 g (0,1 Mol) 7- und 8-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1,10-dihydro-benzo[b]pyrazolo-[4,3-f] [1,4]diazepin in 400 ml Methanol und 30 g Natriumborhydrid in 150 ml Wasser in Analogie zu Beispiel 2. Farblose Kristalle vom Schmp. 141 - 142° C.

...11

809834/0244

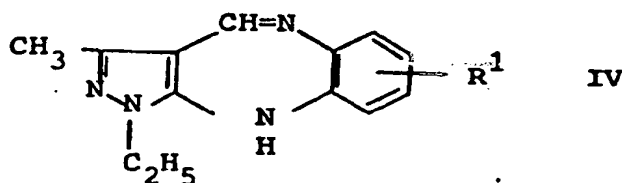
2707270

DC (Chloroform + 5% CH<sub>3</sub>OH) R<sub>f</sub> 0,24 und 0,32 (Ausgangsverbindung R<sub>f</sub> 0,38 und 0,45)

Das Dihydrochlorid schmilzt bei 210 - 214°C unter Zersetzung.

Die Verbindungen der Tabelle 1 werden nach dem Verfahren der Beispiele 1 und 3 aus dem 5-Chlor-3-methyl-1-phenylpyrazol-4-carbaldehyd und dem entsprechend 4-substituierten o-Phenylendiamin dargestellt. Die erhaltenen Verbindungen sind in 7- und 8-Stellung substituierte Isomerengemische.

Tabelle 1



Beispiel	7- und 8- R <sup>1</sup>	Salz	Schmp. °C (Zersetzung)
5	CH <sub>3</sub> -	HCl	270 - 271°
6	CH <sub>3</sub> O-	HCl	274 - 276°
7	CH <sub>3</sub> OOC-	HCl	268 - 270°
8	H <sub>2</sub> N-C(=NH)-	Di-HCl	> 280°

Beispiel 9:

7- und 8-Methyl-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo-[b]pyrazolo[4,3-f] [1,4]diazepin

Aus der Verbindung des Beispiels 5 durch Reduktion mit Natriumborhydrid in Methanol analog Beispiel 4 Schmp. 168° C.

2707270

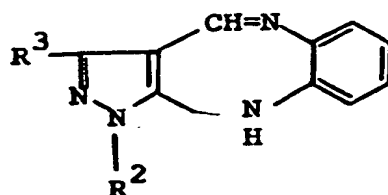
Beispiel 10:7- und 8-Methoxy-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo  
[b]pyrazolo[4,3-f] [1,4]diazepin

Aus der Verbindung des Beispiels 6 durch Reduktion mit Natriumborhydrid in Methanol analog Beispiel 4.

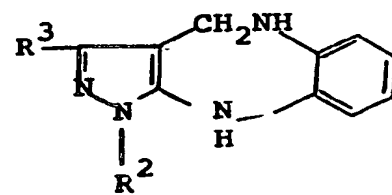
Schm. 230 - 232° C.

Nach dem Verfahren der Beispiele 1 und 2 werden die folgenden substituierten 1,10-Dihydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepine IV der Tabelle 2 aus äquimolaren Mengen O-Phenylendiamin und den entsprechenden 5-Chlor-pyrazol-4-carbaldehyden dargestellt und mit Natriumborhydrid zu den Dehydroverbindungen I reduziert

Tabelle 2



IV



I

Beispiel	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	IV Hydrochlorid Schmp. °C	I Dihydrochlorid Schmp. °C
11	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	220-222°	> 230°
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	208-211°	> 200°
13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	198-203°	211-214°
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	> 190°	195-198°
15	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	> 170°	> 190°

809834/0244

...13

2707270

Beispiel 16:

5,10-Bis[2-(Diäthylamino)äthyl]-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo-[4,3-f][1,4]diazepin

Ein Gemisch aus 20,7 g (0,075 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin, 10,8 g Natriumhydrid (60 proz. in Mineralöl, ca. 0,23 Mol) und 150 ml Dioxan werden 2 Stunden bei 90° C gerührt. Es wird auf 10° gekühlt, 30,5 g (0,225 Mol) Diäthylaminoäthylchlorid zugegeben und 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird in ein Gemisch aus 500 ml Methylendichlorid und 200 ml Isopropanol eingerührt, 500 ml Wasser zugegeben, die organische Phase abgetrennt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels werden 38 g ölige Substanz erhalten. Diese werden in 60 ml Isopropanol gelöst, eine Lösung von 12 g Oxalsäure in 25 ml Isopropanol zugegeben, 5 Minuten gekocht und 300 ml Aceton zugegeben. Nach Reiben fällt ein Feststoff aus, der abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet wird. Man erhält so das Oxalat der Titelverbindung vom Schmp. 166 - 168° C.

Beispiel 17:

5,10-Bis[3-(Dimethylamino)propyl]-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo-[4,3-f][1,4]diazepin

Aus 16,6 g 3-Methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin, 8,6 g Natriumhydrid und 19,5 g

...14

809834/0244

Dimethylaminopropylchlorid in 120 ml Dioxan analog

Beispiel 16. Die harzige Base wird in das kristalline Oxalat vom Schmp. 197 - 199° C übergeführt.

Beispiel 18:

5-Cyanomethyl-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo-[4,3-f][1,4]diazepin

Zur Lösung von 11,1 g (40 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin in 25 ml Essigsäure werden 1,3 g (43 mmol) Paraformaldehyd gegeben. Nach 15 Minuten Rühren werden sodann unter ~~Kühlen~~ die Lösung von 3,1 (48 mmol) Kaliumcyanid in 7 ml Wasser zugetropft, die 15° warme Suspension langsam auf 50° erwärmt und 3 Stunden bei 50° belassen. Nach Stehen über Nacht werden 1,7 ml 35 proz. Formaldehydlösung und 15 ml Wasser zugegeben und mit Methylenchlorid dreimal extrahiert. Der Auszug wird mit Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der kristalline Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert und schmilzt dann bei 125 - 126° C.

Das Hydrochlorid wird analog Beispiel 2 hergestellt Schmp. 206 - 208° C unter Zersetzung.

2707270

Beispiel 19:

3-Methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f]  
[1,4]diazepin-5-carbonylchlorid

Eine Suspension von 110 g (0,4 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin in 1,2 l Äthylacetat wird unter Rühren bei 15° mit Phosgen gesättigt. Anschließend wird 15 Minuten zum Sieden erhitzt, der Feststoff abgesaugt, und Äthylacetat gewaschen und getrocknet. Schmp. 224 - 225° C.

Beispiel 20:

7- und 8-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo-  
[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin-5-carbonylchlorid

Aus 9,4 g (30 mmol) 7- und 8-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin und Phosgen in Äthylacetat analog Beispiel 19. Amorph. Schmp. 120° unter Zersetzung.

Beispiel 21:

5-Chloracetyl-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]  
pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin

Zu einem Gemisch aus 276 g (1 Mol) 3-Methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin, 280 ml Triäthylamin und 2 l Tetrahydrofuran werden 135 g (1,2 Mol)

...16

809834/0244

Chloracetylchlorid zugetropft. Dabei steigt die Temperatur auf 55°. Es wird 2 Stunden nachgerührt, in 4 l Eiswasser gegossen, dreimal mit Methylendichlorid extrahiert, der organische Auszug mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in wenig Chloroform heiß gelöst, Äthanol zugegeben, der abgeschiedene Feststoff abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Schmp. 214° C. Das Hydrochlorid schmilzt bei ca. 170° C unter Zersetzung.

Beispiel 22:

5-(3-Chloropropionyl)-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin

Ein Gemisch aus 8,3 g (30 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin und 13,5 g (60 mmol) 3-Chlorpropionsäurechlorid in 100 ml Toluol werden 10 Minuten bei 90° unter Rühren erhitzt. Das Lösungsmittel wird dekantiert, der ausgeschiedene Feststoff aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 202 - 203° C.

Beispiel 23:

3-Methyl-5-[(4-methyl-1-piperazinyl)-acetyl]-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin

Ein Gemisch aus 17,6 g (0,05 Mol) 5-Chloracetyl-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin, 15 g (0,15 mol) N-Methylpiperazin und 150 ml Dioxan werden 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Mischung wird in

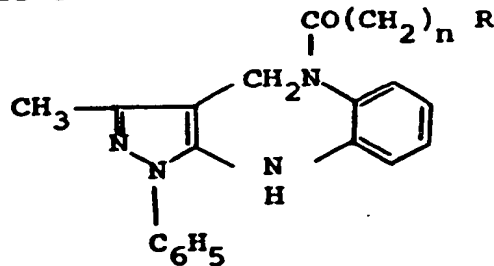
809834/0244

...17

Eiswasser gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Der Auszug wird mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.  $217^{\circ}$  C. Das Trihydrochlorid schmilzt bei  $220^{\circ}$  C unter Zersetzung.

Die Verbindungen der Beispiele der Tabelle 3 werden in Analogie zu Beispiel 23 aus den Chloroverbindungen der Beispiele 19 und 21 und den entsprechenden Basen H R hergestellt. Die Dimethylaminoverbindung des Beispiels 30 wird mit einem 10fachen Überschuß Dimethylamin in Tetrahydrofuran und Reaktion im Autoklaven während 12 Stunden bei  $60^{\circ}$  dargestellt.

Tabelle 3





Beispiel Nr.	n	R	Base Schmp. ° C (umkristallisiert aus)	Salz (Schmp. ° C)
24	1		152-154 (Äthylacetat)	Trihydrochlorid (200°)
25	1		282-283° (Methanol)	Dihydrochlorid (260°)
26	1		215-216° (Äthanol)	Dihydrochlorid (200°)
27	1	$\text{-HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Harz	Trihydrochlorid (185-190°)
28	1		Harz	Trihydrochlorid (210-212°) 294
29	1		Harz	Trihydrochlorid (205-207°)
30	1	$\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	266-228° (Äthanol + Cyclohexan)	Dihydrochlorid (210-212°)
31	0		152° (Diisopropyläther)	Hydrochlorid (202-204°)
32	0	$\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	148° (Äthanol)	Dihydrochlorid (230-232°)

2707270

809834/0244

...19

Beispiel 33:

2707270

3-Methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo  
[4,3-f][1,4]diazepin-5-carbohydrazid

Eine Suspension von 21 g (60 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin-5-carbonylchlorid in 150 ml Äthanol werden unter Rühren bei 0° zu 60 ml 80 proz. wässr. Hydrazin portionsweise gegeben. Innerhalb 3 Stunden wird die Mischung auf Raumtemperatur gebracht, sodann werden 150 ml Wasser zugegeben, der Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 140 - 142° . Hydrochlorid Schmp. 180° (unter Zersetzung).

Beispiel 34:

3-Methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f]  
[1,4]diazepin-5-carboxamid

Analog Beispiel 33 aus der dortigen Ausgangsverbindung und wässr. Ammoniaklösung. Schmp. 218 - 220° (aus Äthanol). Hydrochlorid Schmp. 170 - 173° C (Zers.)

Beispiel 35:

7- und 8-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]  
pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin-5-carboxamid

Aus 7- und 8-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin-5-carbonylchlorid und Ammoniak analog Beispiel 34. Amorph. Das Hydrochlorid schmilzt bei 190 - 194° unter Zersetzung.

809834/0244

...20

Beispiel 36:

2'-Acetyl-3-methyl-1-phenyl-1,4,5,10-tetrahydro-benzo[b]  
pyrazolo[4,3-f][1,4]diazepin-5-carbohydrazid

Zur Mischung von 3,4 g (10 mmol) Hydrazid (Beispiel 33),  
4 ml Pyridin und 10 ml Chloroform werden 3 ml Acetanhydrid  
gegeben, wobei die Temperatur auf 40° steigt. Es wird mit  
Wasser und Chloroform aufgearbeitet, der Rückstand der  
organischen Phase aus Alkohol/Wasser (1:1) umkristallisiert.  
Schmp. 223° C. Das Hydrochlorid schmilzt bei 200 -  
202° unter Zersetzung.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**